

11237
115
205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Hospital General

Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de
los Trabajadores del Estado**

**Determinación de Inmunoglobulina
M y G en Recien Nacidos Sanos**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :

DR. JOSE GUADALUPE OCAÑAS GOMEZ

ASESOR: DR. HECTOR ESPINOZA MALDONADO



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION

MARCO TEORICO

MATERIAL Y METODOS

ANALISIS ESTADISTICO

RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA.

I N T R O D U C C I O N

El sistema inmunológico neonatal, tiene la característica fisiológica única de proteger a los niños normales contra algunos patógenos (varicela, sarampión, H. influenzae), a los que son susceptibles niños lactantes de mayor edad; mientras que infecciones por organismos (bacterias entéricas gram negativas, virus herpes simple, citomegalovirus, candida albicans), que dan poca patología posteriormente en la vida, ocurren en edad neonatal.

Los mecanismos de defensa del recién nacido se pueden dividir en componentes celular y humoral; los que requieren para ser efectivos una exposición previa; son llamados específicos, y los componentes que no requieren exposición previa para su efectividad, se conocen como "inespecíficos" ó " generales".

Las inmunoglobulinas son los mecanismos por los que está mediada la inmunidad humoral específica, la molécula de inmunoglobulina está compuesta por cuatro cadenas de polipéptidos: dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. Actualmente se conocen cinco clases de inmunoglobulinas, que se denominan de acuerdo a sus cadenas pesadas, IgG, IgA, IgM, IgE, IgD e IgE; las cadenas ligeras son comunes para todos los tipos de inmunoglobulinas.

La IgM representa el 15% de la inmunoglobulina normal del adulto. Los anticuerpos de los organismos entéricos gram negativos, los antígenos de los grupos sanguíneos y algunos antígenos virales son IgM.

Dado que la IgM es una molécula grande que no puede pasar con facilidad la placenta, se encuentra muy poca IgM materna en la circulación fetal o neonatal.

La ausencia de IgM materna (agammaglobulinemia ó en las disgamaglobulinemias), hace que el recién nacido se encuentre sin protección pasiva, adquirida contra enterobacterias gram negativas o virus.

La capacidad de síntesis de IgM por el feto se inicia entre la 10 y la 15va, semanas de gestación. (Lawton y Cooper, 1977).

Ocurre poca síntesis de anticuerpos en el útero por parte del feto, ya que éste último se encuentra en un medio antigénicamente nulo.

Los valores normales de IgM varían entre 6.5 y 29mg/dl - sin que se reporte diferencia significativa entre los niveles de IgM de recién nacidos a término, (2), aunque Ismail y Cols., encontraron un aumento significativo de esta inmunoglobulina en recién nacidos con ruptura de membrana amniótica con más de 72 horas.

La presencia de niveles de IgM mayores de 20 mg/dl, sugiere un aumento de estimulación antigénica in útero.

Las posibles fuentes de estimulación, incluyen el paso --

de elementos sanguíneos maternos transplacentarios ó adquiridos? e infecciones congénitas (citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, herpes). La determinación rutinaria de IgM para buscar infecciones congénitas no están recomendadas, sin embargo en los casos en que exista retardo en el crecimiento intrauterino ó en los lactantes con estigmas de infección viral intrauterina; la determinación en sangre del cordón del nivel de IgM, puede ser una prueba rápida para determinar si el lactante ha sido o no expuesto a una infección vírica.

Un nivel de IgM en cordón umbilical elevada demanda que se obtengan títulos específicos para agentes (TORCH), tanto de la madre como del lactante. Títulos elevados para cualquiera de los virus habituales intrauterinos*, requieren repetir los exámenes en seis semanas. En los casos en que existe infección viral activa, los títulos pueden estar elevados en forma persistente. Si la elevación de estos títulos se debe simplemente a transferencia pasiva de anticuerpos, estos títulos neonatales deben disminuir con el tiempo en la segunda prueba, a las seis semanas de vida extrauterina.

Inicialmente se creía que el recién nacido era inmunológicamente incompetente: esto es que el lactante no era capaz de tener respuestas humorales específicas o inmunidad celular. Sin embargo, actualmente está claro que tanto el feto como el recién nacido pueden responder normalmente

a una amplia variedad de antígenos. Han sido detectados a las 16 y 20 semanas de gestación anticuerpos IgM específicos a infecciones intrauterinas como la sífilis y la rubéola. Normalmente la síntesis de IgM ocurre a las 11.5-semanas de gestación a partir del bazo, y del timo hacia las 17.5 semanas de gestación. En los casos de rubéola congénita, de fetos de madres gestantes, se llegaron a detectar anticuerpos IgM en cifras mayores a 10mg/dl uniformemente distribuidas hasta valores poco por encima de -- 100 mg/dl.

En la vida adulta al igual que en la etapa neonatal, la IgG es la inmunoglobulina predominante (aproximadamente el 75%.

Los anticuerpos contra virus, toxinas bacterianas y las bacterias piógenas encapsuladas, son casi en exclusiva - IgG.

La síntesis de IgG en la etapa fetal ocurre en el hígado y ganglios linfáticos mesentéricos, y de la placenta a -- las 12 y 14 semanas de gestación; y posteriormente al -- igual que la IgM del timo hacia las 17.5 semanas de gestación.

Los niveles hormonales de IgG al momento del nacimiento, se refieren en similitud a las cifras maternas, aunque - hay variaciones según la edad gestacional del producto.

EDAD GESTACIONAL (Semanas .)	PESO I/gr.	IgG mg/dl.
36	2485.7	548.34
37	2900.3	1026.28
38	3073.3	1025.71
39	3329	1200.25
40 - 41	3756.6	802.51

Las moléculas maternas de IgG se transportan en forma activa a través de la placenta, ya que cuenta con un peso molecular de 150,000 (por 900,000 de la IgM), con una vida media en suero de 23 días (por 5 días de la IgM). Es por esta razón que los niños recién nacidos, tienen niveles de IgG iguales ó ligeramente mayores a los maternos. Los mecanismos con los que la IgG se transfiere a la placenta aún permanecen desconocidos. La transferencia de IgG aumenta con la edad de gestación.

Dado que la mayoría de los anticuerpos se transfieren durante el tercer trimestre, los niveles séricos en el cordón umbilical de IgG de los recién nacidos prematuros están disminuidos, en relación con los niveles de los recién nacidos de término.

El recién nacido degrada la IgG, derivada de el paso transplacentario de la madre, con una vida media de tres a cuatro semanas; es por ésto que la IgG con significado biológico, puede estar presente en la circulación del lactante dependiendo de los niveles iniciales de IgG.

El lactante recién nacido de término de una madre normal - tiene los anticuerpos IgG del adulto; por esto los recién-nacidos no son susceptibles a infecciones virales comunes- (sarampión, rubeola, varicela), hasta que los títulos de - anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria caigan a - niveles sin protección biológica.

La presencia de anticuerpos pasivos puede llevar a una inmunización no afectiva (Provenzano y Cols. 1965) amplia.

La protección contra los organismos piógenos encapsulados por ejemplo estafilococo, H.influenzae, estreptococo, neu moccoco) está presente durante los primeros meses. Sin embargo no existen anticuerpos transplacentarios para los - antígenos somáticos de los organismos entéricos de los organismos entéricos gram negativos.

Al nacimiento, la velocidad de la síntesis de IgG es menor que durante la vida adulta. Esta disminución de la velocidad de síntesis de IgG puede continuar durante los primeros meses de vida.

De tal manera que los niveles séricos totales de IgG disminuyen a sus valores mínimos a los tres o cuatro meses,-- desde esa fecha los niveles séricos de IgG empiezan a elevarse a los títulos normales de los niños. Si hay un retraso en el inicio del aumento de la síntesis de la IgG, - el período de hipogammaglobulinemia puede prolongarse como en los casos de hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia.

La determinación de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) no sólo tienen utilidad en la detección en el feto o en el recién nacido de variados tipos de infección, sino que también en algunos casos de transferencia placentaria de IgG, en que puede haber un efecto nocivo para el feto o el recién nacido. Si la madre tiene anticuerpos IgG-naturales ó inmunes contra los antígenos de los glóbulos rojos, tales como ABO, Rh, Kell, o Le, o los antígenos plaquetarios presentes en las células fetales. El anticuerpo se une a las células y las destruye en el feto produciendo eritroblastosis fetal o una isoimmunotrombocitopenia neonatal.

Las madres con grupos sanguíneos A o B, generalmente producen en forma natural isohemaglutinina del tipo IgM que no cruzan la placenta mientras que los individuos del grupo sanguíneo O, pueden producir isohemaglutinina que son del tipo IgG. Es por esto que los niños con sangre del grupo A y B, de madres con grupos O pueden recibir anticuerpos naturales IgG por vía transplacentaria, produciéndose eritroblastosis por incompatibilidad ABO. Las inmunoglobulinas presentes en el suero fetal a las seis semanas de gestación, son presumiblemente de origen materno, y su incremento más allá del primer trimestre es atribuido a transferencia transplacentaria de todas las subclases de IgG.

En el caso de IgM, la explicación de los bajos títulos de anticuerpos fetales (excepto en la circunstancia de infección congénita), es atribuido al abrigo antigénico que proporciona el ambiente intrauterino. Un apropiado (o patológico) desafío antigénico, dá como resultado una producción primaria de inmunoglobulina de la clase IgM, - la cual puede ser detectada previo al nacimiento mediante una muestra sanguínea percutánea umbilical.

Edad	IgM (mg/dl)	IgG (mg/dl)
Recién Nacido	6.5-29	1025
Adulto	125 (50-200)	1000(700-1500)

- Cifras normales de IgM e IgG en recién nacidos normales de término (38 semanas de gestación) y adultos normales.

MARCO TEORICO

El objetivo del presente trabajo es determinar la curva de normalidad de los valores reportados de Igm e IgG de 30 recién nacidos, sin factores que pudieran modificar - las determinaciones de ambas inmunoglobulinas.

El establecimiento de rangos de normalidad de cualquier parámetro fisiológico es de importancia, por ejemplo temperatura corporal, talla, peso, tensión arterial, colesterol sanguíneo, etc., ó como en este caso la determinación de inmunoglobulinas en recién nacidos normales; -- sin embargo puede haber dificultades cuando un valor tomado como " normal " trata de ser aplicado de manera universal.

Los parámetros fisiológicos pueden ser variados por una multitud de eventos, aún descartando toda situación patológica, por ejemplo: la edad, el sexo, el peso, la talla la alimentación, el estado nutricional, el estado emocional, manejo medicamentoso, así como la técnica para su - determinación, entre otros muchos que pueden influir como situación geográfica o la altitud sobre el nivel del mar, donde se lleve a cabo la determinación.

Por lo tanto ningún valor debe ser tomado como regla; ya que los valores aceptados como normales para la población en la que fué determinada ,(o bien en otras características semejantes), puede no ser válida para nuestra - población en estudio, aún con la misma técnica de deter-

minación.

Nuestra hipótesis, se basa en tratar de demostrar mediante una curva de normalidad, que los valores de IgM e IgG en la población estudiada, difieren de las cifras reportadas en otros sitios, con la misma técnica de laboratorio.

E integraremos un rango de normalidad para nuestra población.

Tomando en cuenta que los reportes de cuantificaciones de inmunoglobulinas, tanto de rangos de normalidad y niveles en situaciones de tipo infeccioso (viral), provienen de literatura anglosajona y aisladamente en la literatura latinoamericana, los cuales presentan características diferentes a nuestra población, vale la pena establecer nuestros propios rangos.

Ya que las características de la madre gestante mexicana que generalmente cursa con infecciones cervicovaginales y urinarias, en diversos estadios clínicos, que van desde las manifestaciones francas con leucorrea evidente y otras muchas que evolucionan de manera subclínica provocando un proceso inflamatorio crónico, que pudiera influir en el aparato inmune del feto en gestación, condicionando un estado de alerta de la inmunidad celular y humoral, ésta última manifestada por incremento de las inmunoglobulinas; la IgG aumentará a nivel fetal en razón a los niveles maternos que se elevarán en presencia de infecciones, inmunizaciones recientes, procesos infla

materios agudos ó crónicos. Y por parte de la Igt, ésta será más fidedigna de la actividad humoral del feto, por la impermeabilidad de la placente al paso de dicha inmunoglobulina de la madre hacia el feto y viceversa.

Por lo tanto las cifras cuantificadas al nacimiento o - previo al mismo mediante algunas técnicas invasivas, nos dará idea de la actividad inmune humoral.

No esperamos variaciones bruscas en las determinaciones - a recabar, ya que se pretende como parte del análisis, - la investigación de la historia clínica materna, a descartar la presencia de inmunizaciones recientes, inmunoterapia, procesos inflamatorios e infecciones, que pudieran influir o modificar la determinación.

MATERIAL Y METODOS.

Para la realización del presente estudio, se incluyeron a todos aquellos recién nacidos sanos, de término, con menos de 24 horas de vida, sin antecedentes de infección materna; estudiados en la sala de cunero fisiológico del Hospital General " Dr. Fernando Quiróz Gutierrez" del - ISSSTE, en el período comprendido entre los meses de octubre a diciembre de 1989.

Tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión: aquellos recién nacidos de término sanos, eutróficos, sin datos de infección materna y/o vacunación en la madre durante la gestación.

Y como criterios de exclusión: aquellos hijos de madre diabética y toxémica (ya que ambos padecimientos pueden haber modificaciones placentarias que favorezcan el paso de IgM materna hacia la circulación fetal), hijos de madre infectada, con inmunizaciones o inmunoterapia, lo que puede provocar directa o indirectamente modificaciones en las cifras de ambas inmunoglobulinas, recién nacidos de pretérmino o postérmino, ya que en ambas situaciones habrá cambios o variaciones propias de cada edad gestacional: aquellos con malformaciones congénitas y potencialmente infectados, en los primeros debe descartarse - infecciones de tipo viral por ejemplo: rubeola, o en el caso de toxoplasmosis, e infección bacteriana en el segundo grupo. Así también todos aquellos recién nacidos

que después de haber sido incluidos se detecte clínica o por laboratorio la presencia de infección en las primeras 72 horas de vida extrauterina.

Se colectaron 30 pacientes recién nacidos de término entre 38 y 42 semanas de gestación y eutróficos, con un peso promedio entre los 2.5 y 3.5 kilogramos; de los cuales se realizó un análisis del expediente materno, recabando datos de la historia gestacional materna, grupo sanguíneo, manejo medicamentoso, inmunizaciones, inmunoterapia, historia de infecciones locales o generalizadas recientes ó crónicas.

Se realizó el estudio del recién nacido en el cuñero y su expediente, también recabando datos como somatometría tipo de nacimiento, calificación Apgar, así como la evolución en el mismo cuñero.

De los 30 pacientes, obtenidos en la sala de tocoquirurgica del Hospital General " Dr. Fernando Quiróz Gutierrez" del ISSSTE, 16 de ellos fueron del sexo masculino y 14 del sexo femenino, con un peso promedio para ser considerados como recién nacidos eutróficos, con calificación Apgar mayor a 8 puntos al minuto, cinco y diez minutos. A los cuales, mediante punción venosa periférica se obtuvo la muestra requerida 8 a 10 mililitros, recolectados en tubos de ensaye sin anticoagulante, enviándose al laboratorio, previa centrifugación se cuantificó IgM e IgG, mediante la técnica de inmunodifusión en gel.

La lectura de los halos de precipitación en las placas - de gel se llevó a cabo por el personal especializado del laboratorio a las 24 horas para IgG y a las 48 hrs. para IgM.

Recolectando los resultados personalmente a los 2 días - de haber entregado la muestra .

Hubo la necesidad de excluir a 7 pacientes, por no contar con los datos requeridos del expediente materno, ins talación de manejo antibiótico en madres con leucocito-- sis en la biometría hemática, además de el reporte de ci fras elevadas de una o ambas inmunoglobulinas en el reci-- ción nacido.

De los pacientes incluidos en el estudio, dos de ellos - manifestaron síndrome icterico, considerado en ambos co- mo de tipo fisiológico, ya que no presentaron diferen-- cias en el grupo sanguíneo ni del factor Rh; sin embargo sólo en uno de ellos se realizó cuantificación de bili-- rubinas, con 9.08mg% de bilirrubina indirecta y 10.0mg% de bilirrubina total, no requiriendo manejo con fotote- rapia, evolucionando de manera satisfactoria, egresándose sin problemas a las 73 Hrs. de vida.

De los pacientes incluidos uno de ellos se encontró con- diferencia en el grupo sanguíneo (madre: O positivo y - el recién nacido: A positivo), sin embargo no desarrolló hiperbilirrubinemia, durante las 72 horas de estancia en el cunero fisiológico. Ningún recién nacido incluido en

el estudio manifestó datos de infección, y sólo uno se egresó con baño coloidal por eritema tóxico.

Una vez obtenidos los datos se analizaron mediante la elaboración de una curva de normalidad de ambas inmunoglobulinas, para posteriormente realizar una comparación con las cifras reportadas en la literatura reciente, de los niveles de IgM e IgG en situaciones normales, con la misma técnica de laboratorio.

Mediante la realización de una curva de normalidad se evaluaron los datos obteniendo los siguientes resultados: Para la determinación de IgM en recién nacidos sanos, se obtuvo una moda de 32, ya que dicho dato se presentó en 24 de las 25 determinaciones.

La media aritmética, se encontró de 32.20, con una media na de 33.0

La varianza (s^2) reportada para los valores de IgM encontrados en 25.96, con una desviación estandar de $s=5.09$

Por otro lado la curva de normalidad para los valores de IgG de 28 determinaciones, reportó una moda de 1250, con una media de 1433.57, el valor de la mediana fue encontrada en 1310, con una desviación estandar de $s=217.29$

Su elevado peso molecular, además de la impermeabilidad de la placenta a la IgM, manifestaron como características importantes de dicha inmunoglobulina, ya que nos permitió obtener cifras más fidedignas de los valores reales de IgM en el recién nacido normal.

Sin embargo las determinaciones de IgG del mismo grupo de pacientes, mostró mayor variabilidad en la curva de normalidad con una desviación estandar bastante amplia; lo anterior fué previsto con anterioridad, ya que las cifras de IgG del recién nacido son influenciadas por las cifras maternas, ya que un estímulo al sistema inmune no previsto a nivel materno, además de la permeabilidad de la IgG a nivel placentario, modificará las cifras de IgG del neonato. Por lo tanto las cifras de IgG neonatales estarán superpuestas a las variaciones de dicha inmunoglobulina a nivel materno.

Comparando los datos obtenidos en nuestra unidad, y los reportados en la literatura reciente con diferentes poblaciones, y con técnica similar; muestran algunas diferencias evidentes; mientras por IgM, varios autores toman como cifras normales entre 6.5 y 29 mg/dl, (mientras que en nuestro estudio resultan de 33 mg/dl) además de hacer incapié de que cifras por encima de 20mg/dl son sospechosas de estímulo antigénico durante la vida intrauterina o sea infección in utero.

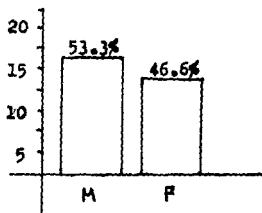
Sin embargo para nuestro grupo, las cifras son constantemente más elevadas, haciendo evidente una desviación estandar estrecha $s=5.09$.

Para IgG, si bien los datos obtenidos en nuestra población fueron más elevados que los reportes recientes de otras poblaciones analizadas, presenta una desviación es-

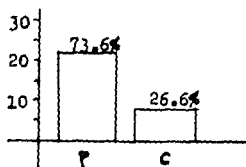
tandar bastante amplia, aunque dicha variabilidad también es reportada en las citas bibliográficas de estudios similares.

RESULTADOS

De la muestra inicial se contó con 30 pacientes de los -
que se apreció la siguiente distribución por sexo:



Y según el tipo de obtención del recién nacido en la sala
de tocoquirúrgica:



Sin embargo hubo la necesidad de descartar al 23.3% de -
los pacientes recolectados, por los motivos previamente -
citados.

Se realizaron 25 determinaciones de IgM, y 28 de IgG las-
cuales presentaron la siguiente distribución.

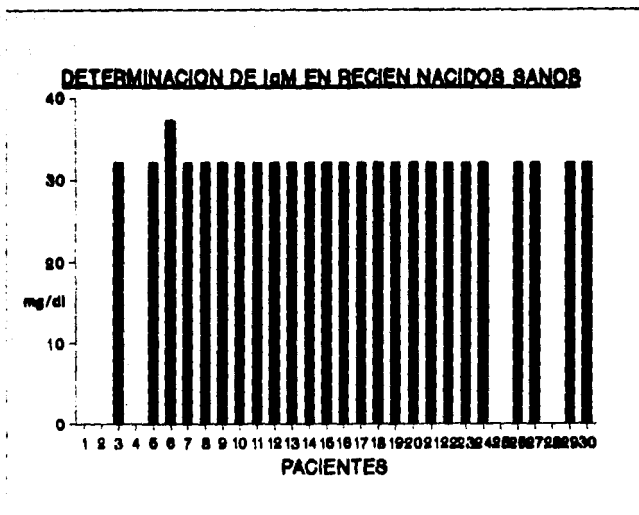


Fig.3 Cifras reportadas de IgM de 25 recién nacidos sanos.

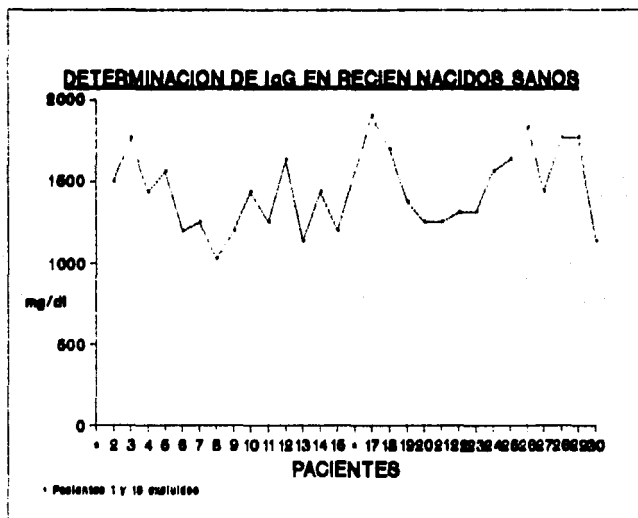


Fig.4 Cifras reportadas de IgG de 28 recién nacidos sanos.

CONCLUSIONES

Es importante mencionar, que aunque la muestra estudiada fué pequeña, estadísticamente resultó significativa; a la vez que se llegaron a las siguientes conclusiones:

- 1.- Se confirma que los valores normales de IgM e IgG, de recién nacidos normales de nuestra población, son diferentes a los reportados en otros estudios similares.
- 2.- Que la curva de normalidad de nuestra población, resultó ser más elevada que los valores normales para otras poblaciones analizadas.
- 3.- Se establece una curva de normalidad de ambas inmunoglobulinas, para nuestra población.
- 4.- Por lo tanto, los valores que son sugestivos de infección en otras poblaciones, pueden ser valores normales en grupos similares de nuestro medio.
- 5.- Con las reservas del tamaño de la muestra, los valores de la curva de normalidad para IgM e IgG puede ser aplicable para recién nacidos de término normales mexicanos.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 6.- Los valores normales para nuestra población de recién nacidos sanos de término se encuentran en 33mg/dl para IgM y 1,433 para IgG.
- 7.- Por lo tanto se reajustan los valores de ambas inmunoglobulinas que previamente eran sugestivos de estímulo antigénico prenatal, para el recién nacido.
- 8.- El presente estudio puede tomarse como base en el análisis de grupos más grandes de recién nacidos con diferentes edades gestacionales y en los casos de infección prenatal.
- 9.- Además de sembrar la inquietud de realizar curvas de normalidad de otras valoraciones pediátricas para -- nuestra población.

COMENTARIO.

El establecer curvas de normalidad para nuestra población de las determinaciones requeridas, es de importancia para una correcta evaluación diagnóstica integral, además de un adecuado aprovechamiento de los recursos disponibles en los centros hospitalarios.

La importancia de continuar realizando estudios en ésta - área, reside en el hecho de que los recién nacidos de una - manera general y en especial los prematuros son muy susceptibles a las infecciones.

Un mayor conocimiento de la inmunidad de estos grupos, llevará a una mejor adecuación de la terapia de apoyo inmunológico frente a las infecciones.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: NUMERO _____

NOMBRE DEL PACIENTE:

NUMERO DE EXPEDIENTE:

FECHA DE NACIMIENTO:

CUANTIFICACION DE INMUNOGLOBULINAS:

IgM _____ mg/dl

IgG _____ mg/dl

DATOS DEL RECIEN NACIDO:

DATOS MATERNO:

SEXO: _____

EDAD: _____

SOMATOMETRIA:

ANTECEDENTES DE IMPORTAN-

PESO: _____

CIA:

TALLA: _____

APGAR: _____

TIPO DE NACIMIENTO:

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Avery, M.E., Inmunidad Humoral Específica. Enfermedades del Recién Nacido. 5a. Ed. Cap. 82., 1986.
- 2.- Costa Carvalho Beatriz T. Niveles de Inmunoglobulinas y lisozimas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos de diversas edades gestacionales. Revista Latinoamericana de Perinatología. 8:3, 98-104, 1988.
- 3.- Dinsmoor Mara J. Neonatal Serologic response at term to the genital micoplasmas. *Pediatr Infect Dis J.* 8: 487-491, 1989.
- 4.- Grangeot-Keros Liliane. Prenatal and Postnatal production of *IgM* and *IgA* Antibodies to rubella virus. - Studied by Antibody capture Immunoassay. *Journal of Infectious Disease.* 158:1, Julio 1988.
- 5.- Grose Charles. Prenatal diagnosis of fetal infection Advances from amniocentesis to cordocentesis-congenital- toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus Parvovirus and human immunodeficiency virus. *Pediatr Infec Dis J.* 8: 459-468, 1989.
- 6.- Kohl Steve. The neonatal Humans immune response to herpes simplex virus infection: A critical review. - *Pediatr Infect Dis J.* 8:67-74, 1989.
- 7.- Ozog, Liliane L. Development of fetal humoral Immune-response. *Current Probl Pediatr.* January, 1989.
- 8.- Stites Daniel P., Fundenberg H. Hugh. *Inmunología Básica y Clínica*, 4a. Ed. 32-45, 1983.